

PCT/JP 2004/013982

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

16. 9. 2004

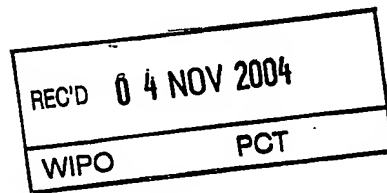
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   9 月 1 9 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 2 8 4 8 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 2 8 4 8 7 ]

出   願   人            キ ッ セ イ 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

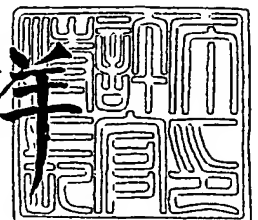


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 0 月 2 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 0 9 4 9 8 0

【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP-A0335-0  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/18  
A61K 31/505  
A61K 31/4704  
A61K 31/4365  
C07C311/16

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 保屋野 雄志

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 本間 俊樹

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 小泉 隆

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 赤羽 敏

【特許出願人】  
【識別番号】 000104560  
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社  
【代表者】 神澤 陸雄  
【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 066017  
【納付金額】 21,000円

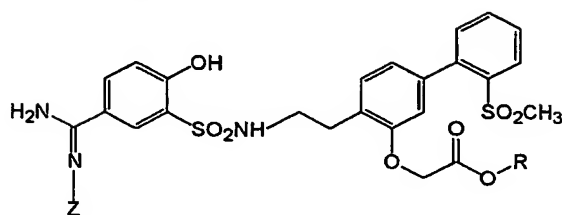
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

抗血小板薬と、一般式

## 【化 1】



(式中の R は水素原子または低級アルキル基であり、Z は水素原子または水酸基である) で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩とを組み合わせる医薬。

## 【請求項 2】

抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾールおよびチクロピジンの群から選択される化合物である、請求項 1 記載の医薬。

## 【請求項 3】

5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体が、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸、[4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチルおよび [4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸の群から選ばれる化合物である、請求項 1 記載の医薬。

## 【請求項 4】

血栓塞栓症の予防または治療剤である、請求項 1～3 のいずれかに記載の医薬。

## 【請求項 5】

血栓塞栓症が動脈性血栓塞栓症である、請求項 4 記載の医薬。

## 【請求項 6】

血栓塞栓症が静脈性血栓塞栓症である、請求項 4 記載の医薬。

## 【請求項 7】

動脈性血栓塞栓症が、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、心原性脳梗塞症、末梢動脈閉塞症または冠動脈インターベンションに起因する閉塞症である、請求項 5 記載の医薬。

## 【請求項 8】

静脈性血栓塞栓症が、静脈洞血栓症、旅行者血栓症、肺塞栓症または深部静脈血栓症である、請求項 6 記載の医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】併用医薬

【技術分野】

【0001】

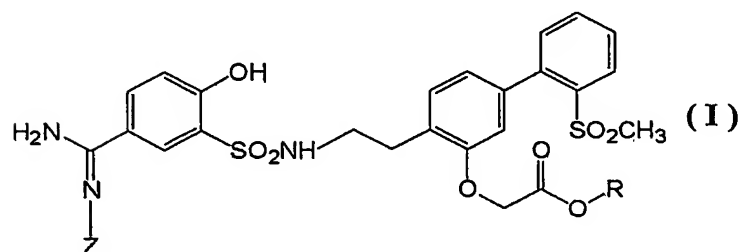
本発明は、抗血小板薬と 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせるなる医薬に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、抗血小板薬と、直接的かつ選択的な活性化血液凝固第 X 因子（以後 X a 因子という）阻害薬である、一般式

【0003】

【化 2】



（式中の R は水素原子または低級アルキル基であり、Z は水素原子または水酸基である）で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせるなる医薬に関するものである。

【背景技術】

【0004】

近年、血小板の活性化が血栓形成に重要な働きをしていることが見出されており、血小板の活性化を低下させる抗血小板薬が、血栓形成が関与する種々の疾患の予防もしくは治療に使用されてきている。血栓が関与する疾患としては、血管内部に血栓が形成することにより直接的または間接的に引き起こされる血栓塞栓症が挙げられ、1) 例えば、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症など、形成した血栓が次第に大きくなり血液がその先に流れなくなること起因する疾患（血栓症）、2) 例えば、エコノミークラス症候群、心原性脳塞栓症など、形成した血栓が血流に乗って流れその先の血管を詰まらせてしまうこと起因する疾患（塞栓症）とに分類される（非特許文献 1）。これら血栓塞栓症は上述のごとく、血栓あるいは塞栓の二通りの原因により惹起されるため、閉塞部位において血流改善を図るのみでは必ずしも満足できる効果が得られるとは限らず、血栓形成を抑制してその成長や運搬を阻止することが重要である。

【0005】

現在、抗血小板薬としてアスピリン、シロスタゾール、ジピリダモール、チクロピジン等が血栓塞栓症の予防および治療のために使用されている。しかしながら、抗血小板薬は血小板の活性化を抑制する一方で、出血傾向というリスクを有しているため（非特許文献 2 および 3）、血栓形成の抑制効果を期待して使用量を増量するということが実施しにくく、血栓塞栓症の予防または治療薬として更なる改善が要請されている。

【0006】

これまで、血栓塞栓症の予防および治療に有効であるとして、抗血小板薬と X a 因子の阻害剤との併用例が、例えば下記文献で提案されている。

【0007】

（a）間接的な X a 因子阻害薬である低分子量ヘパリンまたはヘパリノイド化合物と血小板凝集拮抗剤との併用例（特許文献 1）。

【0008】

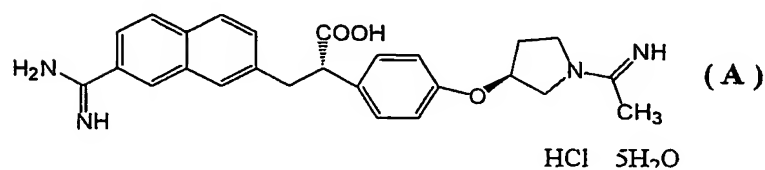
(b) 間接的な X a 因子阻害薬である低分子量ヘパリンとグリコプロテイン-ⅡⅡb/ⅡⅡa 拮抗剤との併用例 (特許文献 2)。

【0009】

(c) 間接的な X a 因子阻害薬である合成オリゴ糖、または直接的な X a 因子阻害薬である、式、

【0010】

【化 3】



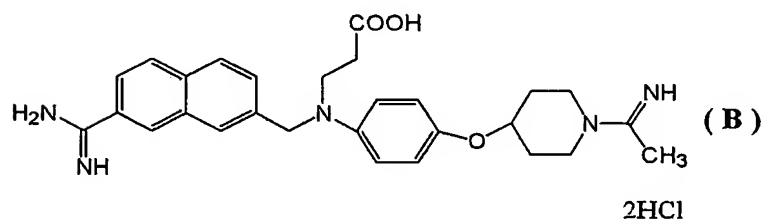
で表される DX-9065a と、アスピリン、チクロピジン、ジピリダモールまたはシロスタゾールとの併用例 (特許文献 3)。

【0011】

(d) 直接的な X a 因子の阻害薬である前記式 (A) で表される DX-9065a または、直接的な X a 因子の阻害薬である、式、

【0012】

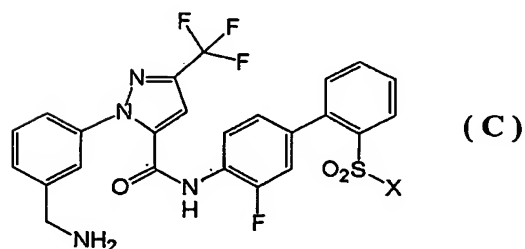
【化 4】



で表される YM-60828、または直接的な X a 因子阻害薬である、一般式、

【0013】

【化 5】



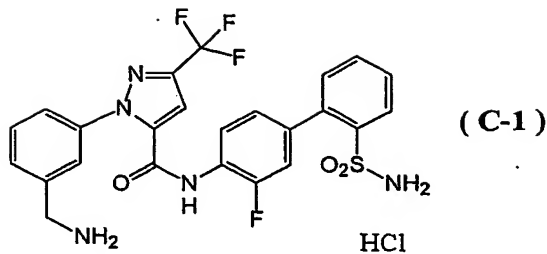
(式中の X はメチル基またはアミノ基) で表される化合物と、アスピリン又はグリコプロテイン-ⅡⅡb/ⅡⅡa 阻害薬との併用例 (特許文献 4)。

【0014】

(e) 直接的な X a 因子阻害薬である、式、

【0015】

## 【化 6】



で表される DPC 423 とアスピリンとの併用例（非特許文献 4）。

## 【0016】

しかしながら、上記の併用例で提案されている Xa 因子阻害薬は、本発明の直接的な Xa 因子阻害薬とは阻害メカニズムが全く異なる間接的な Xa 因子阻害薬であるか、あるいは本発明に係る前記一般式 (I) で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とは化学構造が大きく異なる薬物である。

## 【0017】

さらに、上記の併用例で認められている効果は、動脈血栓症のモデルにおける血栓形成部位での血流を改善するという効果のみであり、本発明のような、1) 血栓形成量の低減効果、2) 血液凝固亢進状態の改善効果については何ら報告されていない。

## 【0018】

以上のごとく、本発明の、抗血小板薬と前記一般式 (I) で表される 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体との組み合わせが、血栓塞栓症の予防または治療において好適な組み合わせであることは全く知られていない。

## 【0019】

【特許文献 1】特表 2001-506603 号公報

【特許文献 2】特表 2003-526617 号公報

【特許文献 3】特表 2002-504110 号公報

【特許文献 4】特表 2002-538226 号公報

【非特許文献 1】「メルクマニュアル 第 17 版 日本語版」, 第 11 節, 132 章, 血栓性疾患

【非特許文献 2】脇 昌子、外 1 名, 「臨床科学」, 1998 年, 第 34 巻, 第 1 号, p. 52-60

【非特許文献 3】池田 康夫, 「Medical Practice」, 2002 年, 第 19 巻, 第 5 号, p. 839-844

【非特許文献 4】PANCRAS C. WONG、外 8 名, 「Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics」, 2002 年, 第 303 巻, 第 3 号, p. 993-1000

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0020】

本発明は、血栓塞栓症の予防または治療効果に優れた併用医薬を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0021】

本発明者は、上記課題に鑑み鋭意研究を重ねた結果、抗血小板薬とある種の 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とを組み合わせる使用することにより、1) 相乗的に増強された血栓形成量低減効果、2) 単独使用では認められない優れた血液凝固亢進状態の改善効果、という二つの顕著な効果を発揮することを見出した。本発明者等は、これら知見に基づいて研究を重ねた結果、本発明を成すに至った。

## 【0022】

すなわち、本発明は、

- (1) 抗血小板薬と、前記一般式 (I) で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせる医薬；
- (2) 抗血小板薬がアスピリン、ジピリダモール、シロスタゾールおよびチクロピジンの群から選択される化合物である、前記 (1) 記載の医薬；
- (3) 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体が、〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸n-ブチル、〔4-〔2-〔2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ〕エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸、〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸n-ブチルおよび〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸の群から選ばれる化合物である、前記 (1) 記載の医薬；
- (4) 血栓塞栓症の予防または治療剤である、前記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の医薬；
- (5) 血栓塞栓症が動脈性血栓塞栓症である、前記 (4) 記載の医薬；
- (6) 血栓塞栓症が静脈性血栓塞栓症である、前記 (4) 記載の医薬；
- (7) 動脈性血栓塞栓症が、不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、心原性脳梗塞症、末梢動脈閉塞症または冠動脈インターベンションに起因する閉塞症である、前記 (5) 記載の医薬；
- (8) 静脈性血栓塞栓症が、静脈洞血栓症、旅行者血栓症、肺塞栓症または深部静脈血栓症である、前記 (6) 記載の医薬；などを提供するものである。

#### 【0023】

更に詳細に説明すれば、本発明者らは、

- 1) ラットを用いた血栓形成抑制試験において、抗血小板薬であるシロスタゾールの単独使用、または、Xa因子の直接的かつ選択的な阻害薬である〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸の単独使用では有意な血栓形成の抑制効果を発揮しない用量において、シロスタゾールと〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸とを組み合わせる使用することにより、有意に卓越した相乗的な血栓形成量の低減効果を発揮すること；および、
- 2) ウサギを用いた血液凝固亢進状態の改善効果確認試験において、抗血小板薬であるアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾール、あるいは〔4-〔2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル〕-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ〕酢酸を単独で使用的場合には血液凝固亢進状態の改善効果が認められなかったのに対し、同用量にてそれぞれ組み合わせる使用することで意外にも有意に血液凝固亢進状態を改善できる；というこれまでに知られていない優れた効果を発揮することを確認した。

#### 【0024】

以上の通り、抗血小板薬と、前記一般式 (I) で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体とを組み合わせる医薬は、1) 相乗的に増強された血栓形成量の低減効果、2) 単独使用では認められない優れた血液凝固亢進状態の改善効果、を発揮するものであり、広範囲な血栓塞栓症の患者に対してきわめて好適な医薬である。

#### 【0025】

また、本発明の医薬により、抗血小板薬を増量することなく十分に血栓塞栓症の予防または治療を実施でき、あるいは抗血小板薬の使用量を低減することができ、抗血小板薬による出血という従来懸念されていたリスクを低減することが可能になるので、患者のため

により安全にかつ安心して抗血小板薬を使用できるという優れた医薬である。

#### 【0026】

本発明における抗血小板薬としては、1) アラキドン酸代謝阻害剤 (例えばアスピリン、オザグレル、イコサペント酸エチル、ジラゼプ)、2) ADP 受容体阻害薬 (例えば、チクロピジン、クロピドグレル)、3) グリコプロテイン-Ⅱb/Ⅲa 拮抗薬 (例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ラミフィバン)、4) フォスホジエステラーゼ阻害薬 (例えばシロスタゾール、ジピリダモールなど)、5) アデニルサイクラーゼ活性化薬 (例えば、ベラプロストナトリウム、チクロピジン、リマプロスト、ベラプロスト)、6) セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (例えば、サルボグレラート)、7) トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (例えば、S-18204) などが挙げられ、なかでもアスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモールが好ましい。

#### 【0027】

本発明に係る前記一般式 (I) の化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基等の炭素数 1~6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、なかでも n-ブチル基が最も好ましい。また、Z としては水酸基が好ましく、水酸基を有する化合物およびその薬理的に許容される塩は、経口吸収が良好な化合物である。

#### 【0028】

また具体的には、前記一般式 (I) で表される化合物として、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル (化合物 Ia)、[4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 (化合物 Ib)、[4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル (化合物 Ic) および [4-[2-(5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 (化合物 Id) が好ましく、なかでも経口薬としては [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル (化合物 Ia) が最も好ましい。

#### 【0029】

本発明に係る前記一般式 (I) の化合物において、薬理的に許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、酢酸、リン酸などの鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トシルスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との塩、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、リジン等の有機塩基との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

#### 【0030】

また、前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

#### 【0031】

本発明の医薬において、好ましい組み合わせの例としては、例えば、

1) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル (化合物 Ia) とシロスタゾール;

2) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸 n-ブチル (化合物 Ia) とジピリダモール;



3) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とアスピリン;

4) [4-[2-[2-ヒドロキシ-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンゼンスルホニルアミノ]エチル]-2'-メタンスルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸n-ブチル(化合物Ia)とチクロピジン;などが挙げられるが、なかでも化合物Iaとシロスタゾールとの組み合わせが経口薬として最も好ましい。

#### 【0032】

本発明における血栓塞栓症の予防とは、初発の発症予防に限らず、その再発予防も含まれる。また、血栓塞栓症の治療とは、発症病状の改善に限らず、発症病状の悪化もしくは進展防止も含まれる。

#### 【0033】

本発明における血栓塞栓症としては、

1) 動脈性血栓症: 不安定狭心症、心筋梗塞、脳血栓、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、末梢動脈閉塞症、冠動脈インターベンション(例えば、冠動脈バルーン形成術、冠動脈ステント植込み術、冠動脈アテローム切除術などを含む)に起因する閉塞、人工血管置換術または人工弁置換後の閉塞など;

2) 動脈性塞栓症: 心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、冠動脈インターベンション(例えば、冠動脈バルーン形成術、冠動脈ステント植込み術、冠動脈アテローム切除術などを含む)に起因する閉塞、人工血管置換術または人工弁置換後の閉塞など;

3) 静脈性血栓症: 深部静脈血栓症、静脈洞血栓症、血栓起因の血栓後症候群など;

4) 静脈性塞栓症: エコノミークラス症候群などをはじめとする旅行者血栓症、肺閉塞症、深部静脈血栓症、血栓起因の血栓後症候群など;が挙げられる。本発明の医薬は、血栓症及び塞栓症の両方の疾患に有用である優れた医薬であり、広範囲の血栓塞栓症の患者に用いることができる。

#### 【0034】

本発明における前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、国際公開第02/28827号パンフレットに記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

#### 【0035】

本発明の医薬とは、抗血小板薬と前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせるものであり、それぞれ単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一または異なる投与経路による同時投与、および別個の製剤としての同一または異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態も含むものである。

#### 【0036】

上述の、間隔をずらした投与とは、抗血小板薬と前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩のそれぞれの投与回数は同じでも異なってもよいが、所望の予防または治療効果を発揮するには両者を時間的に接近して投与するのが望ましい。また、投与の順番は併用する薬物の種類に応じて適宜決定することができる。なかでも、

#### 【0037】

抗血小板薬と、前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせることにより得られる本発明の医薬は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と公知の方法にしたがって混合することにより製剤化することができ、別々に製剤化する場合は、それぞれ有効成分を製剤化したものをキットとして供してもよい。例えば、本発明の医薬は、

1) 抗血小板薬を含有する医薬組成物と前記一般式(I)で表される5-アミジノ-2-

ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物とからなるキット；

2) 抗血小板薬と前記一般式(I)で表される5-アミジノー2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を併有する医薬組成物；などとして用いられる。

#### 【0038】

本発明の医薬の投与経路は、特に限定されず、抗血小板薬と前記一般式(I)で表される5-アミジノー2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを、別々あるいは同一に薬理学的に許容される坦体などと混合し製剤化し、経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与製剤としては、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤など、非経口投与製剤としては、注射剤、座剤、貼付剤などを挙げることができる。

#### 【0039】

上記薬理学的に許容される坦体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機坦体物質が用いられ、通常の調剤学的手法に従い、剤型に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、界面活性化剤、可溶化剤、pH調節剤、保存剤、防腐剤、酸化防止剤、着色剤、甘味剤などとして配合し、調剤することができる。

#### 【0040】

例えば、散剤または顆粒剤は、有効成分に必要な応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和して散剤もしくは顆粒剤とする。

#### 【0041】

錠剤は、有効成分に必要な応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とする。さらに必要な応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにする。

#### 【0042】

カプセル剤は、有効成分に必要な応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、あるいは又、常法により、顆粒あるいは細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。

#### 【0043】

更に、このような経口投与製剤の場合は、治療方法に応じて速放性あるいは徐放性製剤とすることもできる。

#### 【0044】

注射剤は、有効成分に必要な応じ、適当な安定化剤、界面活性化剤、可溶化剤、緩衝剤、等張化剤、pH調節剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤などを適宜配合することができる。

#### 【0045】

本発明の医薬の投与量は、個々の有効成分の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、疾患の程度、投与時間、投与タイミング、薬剤の組み合わせ、治療効果等によって適宜決定される。例えば、シロスタゾールとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり150～400mg、ジピリダモールとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり50～400mg、チクロピジンとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり150～300mg、アスピリンとしては、経口投与の場合、概ね1日あたり50～320mgの範囲内で投与することができる。これら抗血小板薬と組み合わせて使用する前記一般式(I)で表される化合物の投与量は、経口投与の場合、概ね1日あたり1～1000mg、非経口投与の場合、概ね1日あたり0.1～500mgである。抗血小板薬と前記一般式(I)で表される化合物を併用することにより上記のごとく薬効を増強することができるため、それら投与量を適宜調整することができ、状況に応じて抗血小板薬の投与量を減量することもできる。

#### 【発明の効果】

## 【0046】

抗血小板薬と前記一般式(I)で表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせた本発明の医薬は、使用することにより、相乗的に増強された血栓形成の抑制効果を有すると共に、血液凝固亢進状態の改善効果が付与された優れた特性を有する。それ故、広範囲な血栓塞栓症の予防または治療の為の医薬として好適である。また、さらに抗血小板薬の使用量を増量することなく、十分に血栓塞栓症の予防または治療を実施でき、あるいは抗血小板薬の使用量を減量することができるため、従来懸念されていた抗血小板薬を使用することによる出血傾向の増大というリスクを低減することが可能であり、抗血小板薬を患者のためにより安全に安心して使用できるという優れた医薬である。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0047】

本発明の内容を以下の試験例により更に詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【実施例】

## 【0048】

(試験例1)

血栓形成抑制効果

ラット (Sprague-Dawleyラット、雄性) をA、B、C、Dの4群に分け、AおよびB群には0.5%メチルセルロースを、CおよびD群にはシロスタゾール(100mg/kg)を経口投与した。1時間後に、0.05Mの水酸化ナトリウム水溶液を含む生理食塩液に溶解した[4-[2-(5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンイルアミノ)エチル]-2'-メタンシルホニルビフェニル-3-イルオキシ]酢酸(化合物Id)(3mg/kg)をBおよびD群に、0.05Mの水酸化ナトリウム水溶液を含む生理食塩液をAおよびC群に皮下投与した。この時同時にA~D群全てに、20%ウレタン溶液を5mL/kgを腹腔内に投与することにより麻酔を施した。さらに1時間経過後、あらかじめ正中線切開により露出させたA~D群全ての腹部大動脈表面に50%塩化第II鉄溶液に浸したろ紙(4X5mm)を5分間接触させ血栓形成を誘発した。ろ紙を取り除いてから25分間静置した後、腹部大動脈を、血栓誘発部位の上部および下部においてそれぞれ縫合糸で結さつし、摘出した。摘出した腹部大動脈内部に付着した血栓を全て回収し、1mLの0.05Mの水酸化ナトリウム水溶液に溶解し試験液とした。試験液中に溶解している血栓中の総タンパク質量を、Coomassie Plus Protein Assay Kit (PIERCE社)を用いて定量し、これを血栓形成量の指標とした。

## 【0049】

結果を表1に示した。シロスタゾールおよび化合物Idの単独投与であるBおよびC群は、対象群であるA群に対し有意な血栓形成量の抑制効果は確認されなかった。これに対し、シロスタゾールと化合物Idとを組み合わせ使用したD群では、BおよびC群に対し、相乗的に増強された血栓形成量の抑制効果を確認することができた。尚、表1中の一印は薬物未処置を意味し、\*印は対照群と統計学的有意差(危険率5%以下)があることを示す。

## 【0050】

【表1】

群	例数	シロスタゾール	化合物 I d	血栓中総タンパク質量 (mg)
A (対照群)	4	—	—	1.52 ± 0.39
B (単独使用群)	4	—	3 mg/kg	0.94 ± 0.30
C (単独使用群)	3	100 mg/kg	—	1.39 ± 0.45
D (併用群)	3	100 mg/kg	3 mg/kg	0.27 ± 0.06*

## 【0051】

## (試験例2)

## 血液凝固亢進状態の改善効果

ウサギ(日本白色種、雄性)からクエン酸採血し、30～60分間室温放置した血液を全血液として試験に用いた。活性化全血液凝固時間測定用チューブ(ヘモクロンテストチューブP214、International Techidyne Corporation)に、全血液376  $\mu$ L、ジメチルスルホキシド4  $\mu$ L、250 mM塩化カルシウム水溶液20  $\mu$ Lを注入し軽く攪拌した後、これを対照として、血液凝固計(ヘモクロン801、International Techidyne Corporation)にて活性化全血液凝固時間を測定した。対照におけるジメチルスルホキシド4  $\mu$ Lの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が1  $\mu$ Mになるよう調整したアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾールのジメチルスルホキシド溶液2  $\mu$ Lと、ジメチルスルホキシド2  $\mu$ Lを用いて、同様に活性化全血液凝固時間を測定し、抗血小板薬単独での効果を検討した。一方、対照におけるジメチルスルホキシド4  $\mu$ Lの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が0.1  $\mu$ Mになるよう調整した化合物 I dのジメチルスルホキシド溶液2  $\mu$ Lと、ジメチルスルホキシド2  $\mu$ Lを用いて、同様に活性化全血液凝固時間を測定し、化合物 I d単独での効果を検討した。またさらに、対照におけるジメチルスルホキシド4  $\mu$ Lの代わりに、測定用チューブ内での最終濃度が1  $\mu$ Mになるよう調整したアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾールのジメチルスルホキシド溶液2  $\mu$ Lと、測定用チューブ内での最終濃度が0.1  $\mu$ Mになるよう調整した化合物 I dのジメチルスルホキシド溶液2  $\mu$ Lとをそれぞれ組み合わせて用いて、同様に活性化全血液凝固時間を測定し、各抗血小板薬と化合物 I dとの併用における効果を検討した。

## 【0052】

結果を表2に示した。アスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾールそれぞれの1  $\mu$ Mでの単独使用は、いずれも対照に対して活性化全血液凝固時間の有意な延長効果を示さなかった(表2のB～D)。また、化合物 I dも0.1  $\mu$ Mでの単独使用では、対照に対して有意な活性化全血液凝固時間の延長効果を示さなかった(表2のE)。これに対し、これら単独では活性化全血液凝固時間の延長効果を示さない用量である1  $\mu$ Mのアスピリン、ジピリダモールまたはシロスタゾール各々と、単独では活性化全血液凝固時間の延長効果を示さない用量である0.1  $\mu$ Mの化合物 I dとをそれぞれ組み合わせた場合のみにおいてのみ、対照に対して有意な活性化全血液凝固時間の延長が認められた(表2のF～H)。尚

、表 2 中の \* 印は対照群と統計学的有意差（危険率 5 % 以下）があることを示す。

【0053】

【表 2】

	活性化凝固時間 (秒、平均±標準誤差)
A 対照	218 ± 5.1
B 単独 (アスピリン 1 μM)	215 ± 16.3
C 単独 (ジピリダモール 1 μM)	210 ± 10.9
D 単独 (シロスタゾール 1 μM)	205 ± 5.8
E 単独 (化合物 I d 0.1 μM)	228 ± 9.0
F 併用 (アスピリン 1 μM + 化合物 I d 0.1 μM)	253 ± 5.2 *
G 併用 (ジピリダモール 1 μM + 化合物 I d 0.1 μM)	264 ± 3.5 *
H 併用 (シロスタゾール 1 μM + 化合物 I d 0.1 μM)	245 ± 13.0 *

【産業上の利用可能性】

【0054】

本発明の医薬は、顕著な血栓形成量の抑制効果と血液凝固亢進状態の改善効果を有するため、広範囲な血栓塞栓症の予防または治療用の医薬として有用である。さらに、抗血小板薬の使用量を増量することなく、十分に血栓塞栓症の予防または治療を実施でき、あるいは抗血小板薬の使用量を低減することができるため、従来懸念されていた抗血小板薬を使用することによる出血傾向の増大というリスクを低減することが可能な優れた医薬である。

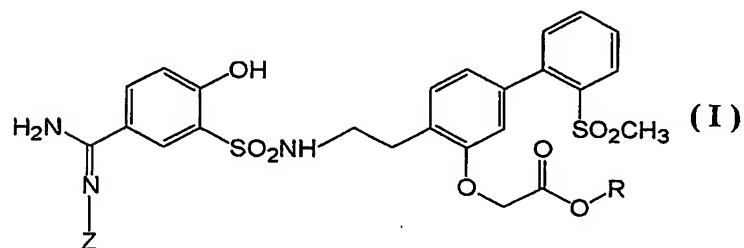
【書類名】要約書

【要約】

【課題】血栓塞栓症の予防または治療効果に優れた併用医薬を提供する。

【解決手段】抗血小板薬と、直接的かつ選択的な活性化血液凝固第Ⅹ因子阻害薬である、  
一般式

【化1】



(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Zは水素原子または水酸基である)  
で表される5-アミノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩とを組み合わせる医薬は、血栓塞栓症の予防または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-328487
受付番号	50301554747
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 9月19日
-------	-------------



特願 2 0 0 3 - 3 2 8 4 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 4 5 6 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**